



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In Application of

**S PETRY, et al**

Examiner:

To Be Assigned

Group Art Unit.: To Be Assigned

Application No.:

**10/865,199**

*10/685,199*

Filed:

**October 14, 2003**

Title:

**NOVEL BICYCLIC INHIBITORS OF  
HORMONE SENSITIVE LIPASE**

**CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)**

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit **October 28, 2003**

**Bonnie Stein**

(Type or print name of person mailing paper)

*Bonnie Stein*

(Signature of person mailing paper)

Mail Stop

Commissioner for Patents

P. O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY  
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copy of German application, 102 47 680.2, (all) filed on October 12, 2002, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

*Irving Newman*

**Irving Newman, Reg. No. 22,638  
Attorney/Agent for Applicant**

Aventis Pharmaceuticals Inc.

Patent Department

Route #202-206 / P.O. Box 6800

Bridgewater, New Jersey 08807-0800

Telephone (908) 231-2785

Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2002/0068US NP1



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 47 680.2

**Anmeldetag:** 12. Oktober 2002

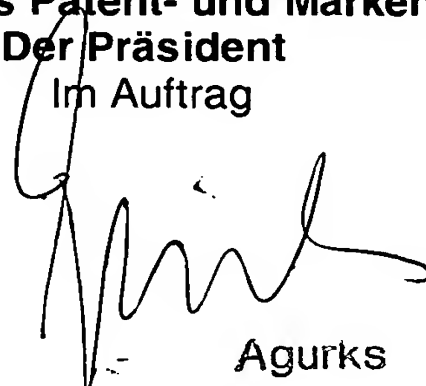
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Neue bicyclische Inhibitoren der Hormon Sensitiven  
Lipase

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. April 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

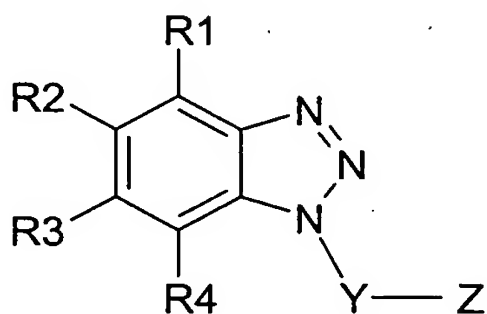


Agurks

## Beschreibung

## 5 Neue bicyclische Inhibitoren der Hormon Sensitiven Lipase

Die Erfindung betrifft Benzotriazole der allgemeinen Formel I,



10

worin bedeuten :

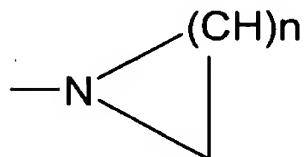
R1,R2, R3, R4      H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy;

15

Y      -CO-, -CS- oder -CH<sub>2</sub>-;

Z      a) -OR<sub>5</sub>,  
b) -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  
c)

20



, wobei 1 C-Atom auch durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Halophenyl oder Halogen substituiert oder benzannelliert sein kann und der annellierte Ring gegebenenfalls mit Fluor,

25

Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Isopropyl, substituiert sein kann; mit

n eine ganze Zahl von 1 bis 5; und

5

R5, R6

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Benzo[1,3]dioxolyl, wobei Aryl gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl, Halophenyl oder Halogen substituiert sein kann.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1,R2,R3,R4

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy;

15

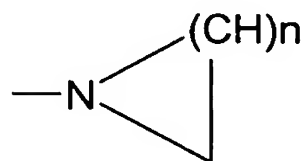
Y

-CO-;

Z

b)

-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,



c)

, wobei 1 C-Atom auch durch O oder N ersetzt

sein kann, der Ring gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Halophenyl oder Halogen substituiert oder benzannelliert sein kann und der annellierte Ring gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Isopropyl, substituiert sein kann; mit

25

n

3 oder 4; und

R5, R6

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

30

Benzo[1,3]dioxolyl, wobei Aryl gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl, Halophenyl oder Halogen substituiert sein kann.

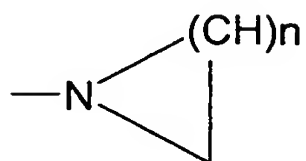
5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub> H;

Y -CO-;

Z a) NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

b)



, wobei 1 C-Atom durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring durch Methyl, Methoxyphenyl oder Piperidylcarbonyl substituiert oder der Ring benzannelliert sein kann;

n 3 oder 4; und

R<sub>5</sub>,R<sub>6</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, Propenyl, Methylphenyl, Methoxyphenyl oder Benzo[1,3]dioxolyl.

25

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5 und R6 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor oder Brom, besonders für Fluor oder Chlor.

- 5 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze
- 10 anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammonium-
- 15 salze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

- Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel
- 20 Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- 25 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

30

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem.

Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

- 10 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren  
15 Wirkstoffen verabreicht werden.

- Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten  
20 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm  
25 pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln,  
30 können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie

jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder  
 5 eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der  
 10 bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale,  
 15 rektale, topische, perorale (z. B. sublinguale) und parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und  
 20 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

25

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in  
 30 einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen



Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das  
5 entstehende Gemisch in Form bringt.



10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.



15 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration  
20 beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

25 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den  
30 Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der

nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633),

- 5 GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

- 10 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
- 15 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe,

- 25 Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
 5 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.



10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-  
 15 103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.



20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
 25 Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.  
 30 HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.



10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,  
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

20



Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
25 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination  
30 mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination  
 5 mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination  
 10 mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

25 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-

- [1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon),
- 15 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential
- 20 approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.
- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.
- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of

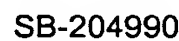
- 10 hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax®  
15 kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und  
20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

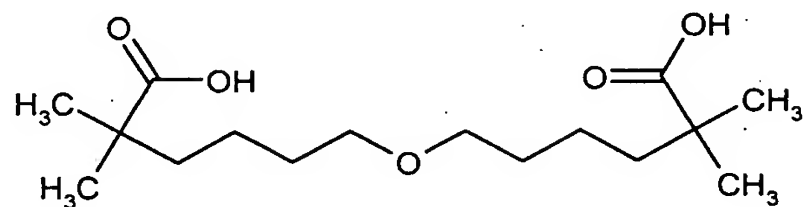




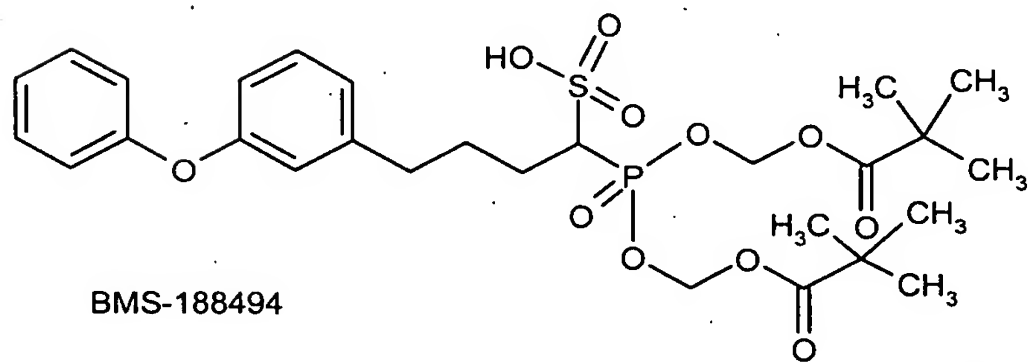
JTT-705



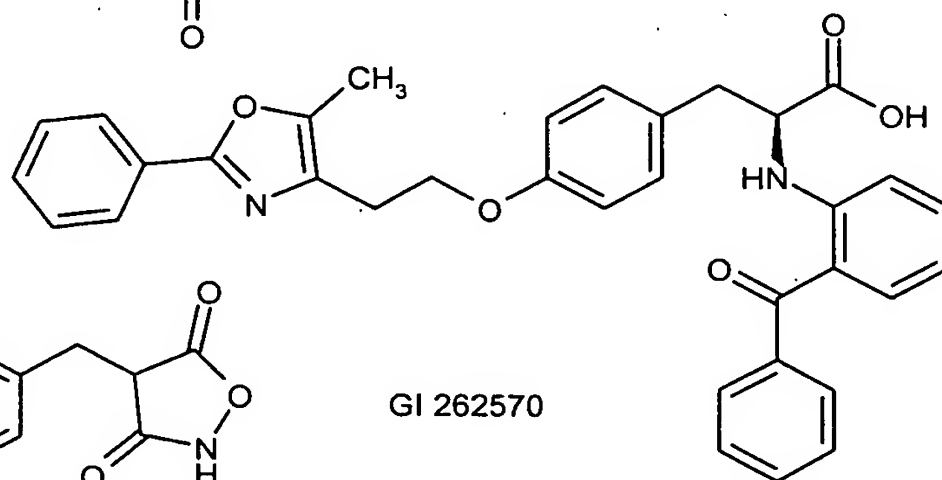
NO-1886



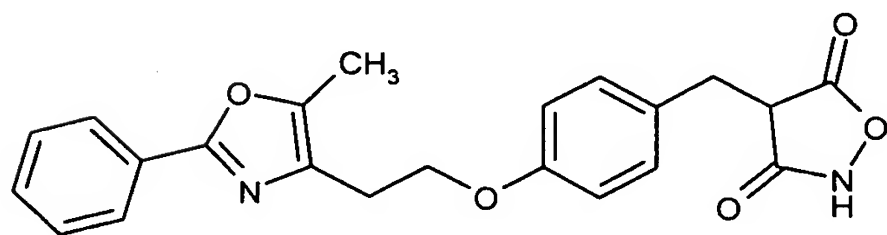
CI-1027



**BMS-188494**



GI 262570

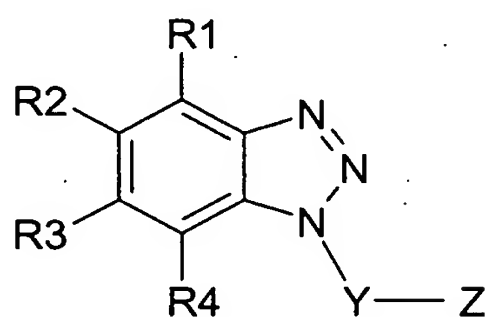


JTT-501

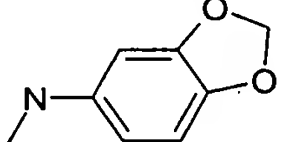
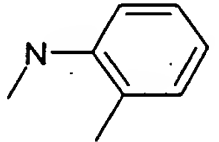
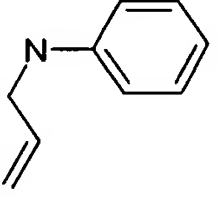

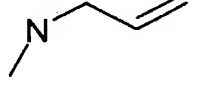
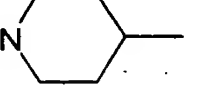
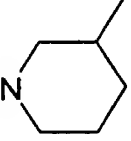
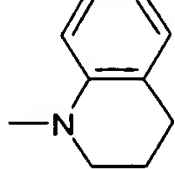
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

5

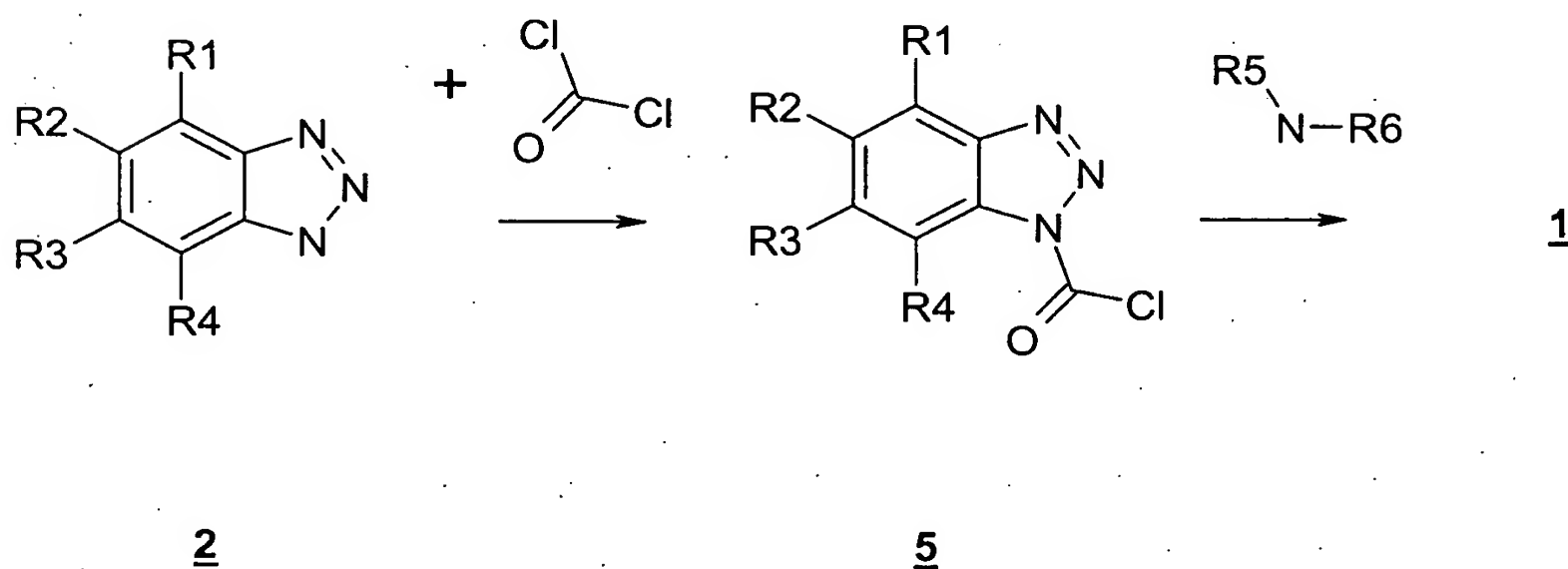
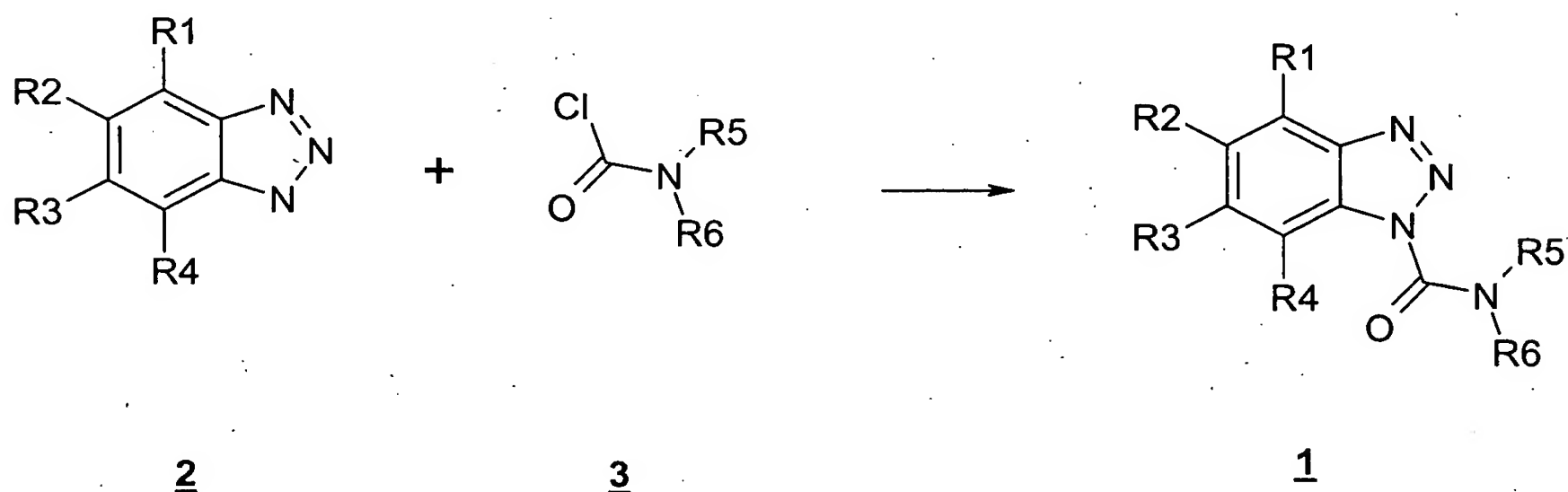


Bsp.	R1, R2, R3, R4	Y	Z	MS*
1	H, H, H, H	-CO-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Ph	ok
2	H, H, H, H	-CO-		ok
3	H, H, H, H	-CO-		ok
4	H, H, H, H	-CO-		ok
5	H, H, H, H	-CO-		ok
6	H, H, H, H	-CO-		ok
7	H, H, H, H	-CO-	N(Ph) <sub>2</sub>	ok
8	H, H, H, H	-CO-	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ok
9	H, H, H, H	-CO-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ok

10	H, H, H, H	-CO-	N (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	ok
11	H, H, H, H	-CO-	N(CH <sub>3</sub> )benzyl	ok
12	H, H, H, H	-CO-	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )phenyl	ok
13	H, H, H, H	-CO-	N(propyl)phenyl	ok
14	H, H, H, H	-CO-	N(CH <sub>3</sub> )ethylphenyl	ok
15	H, H, H, H	-CO-		ok
16	H, H, H, H	-CO-		ok
17	H, H, H, H	-CO-		ok
18	H, H, H, H	-CO-		ok
19	H, H, H, H	-CO-		ok
20	H, H, H, H	-CO-		ok
21	H, H, H, H	-CO-		ok
22	H, H, H, H	-CO-		ok

5 \* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H<sup>+</sup>) nachgewiesen wurde

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von substituierten, bzw. unsubstituiertem Benzotriazol 2 mit Carbamoylchloriden 3 (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Benzotriazolen mit Phosgen und weiterer Umsetzung des erhaltenen Benzotriazolcarbonsäurechlorids mit Aminen oder Anilinen (Methode B).



Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate zuzusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C

bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, nHeptan, Dioxan, Diethylether zu Einsatz.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL, einem allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also
- 10 einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

15

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgendem Enzymtestsystem geprüft:

Substratpräparation:

20

Präparation des NAG (NBD-Monoacylglycerid) Substrats:

6 mg Phosphatidylcholin und 6 mg Phosphatidylinositol werden in je 1 ml Chloroform gelöst. 10 mg NAG werden in 1 ml Chloroform gelöst. Zwei Teile

Phosphatidylinositollösung (z.B. 83.5 µl) und ein Teil Phosphatidylcholinlösung (z.B.

- 25 41.5 µl) und 100 µl NAG Lösung werden in Plastiksintillationsgefäßen zusammenpipettiert (Endkonzentration im Test: 0.0375 mg Phospholipid/ml; 0.05 mg/ NAG/ml). Das Chloroform (225 µl Gesamtvolumen) wird durch Überblasen mit einem N<sub>2</sub>-Strom komplett entfernt. Das getrocknete Substrat kann für bis zu 3 Tagen bei 4°C aufbewahrt werden. Zur Herstellung der Phospholipidvesikel/Micellen mit
- 30 interkaliertem NAG (am Testtag) wird das getrocknete Substrat in 20 ml Assaypuffer (25 mM Tris/HCl, pH 7.4; 150 mM NaCl) aufgenommen und zwei Ultraschallbehandlungen mit einem Ultraschallstab (Branson Sonifier Type II,

Standardmikrospitze): 1. Behandlung Einstellung 2, 2 x 1 min, dazwischen jeweils 1 min auf Eis; 2. Behandlung Einstellung 4, 2 x 1 min, dazwischen jeweils 1 min auf Eis. Während dieser Prozedur verändert sich die Farbe der Substratlösung von gelb (Extinktionsmaximum 481 nm) nach rot (Extinktionsmaximum 550 nm) durch

5 Interkalation von NAG zwischen die Phospholipidmoleküle der Vesikel/Micellen. Vor Benutzung als Substrat (innerhalb der nächsten 2 h) wird die Lösung noch 15 min auf Eis inkubiert.

#### Indirekter NAG Assay:

Der Assay wird in 1.5-ml Eppendorfgefäßen oder 96-Lochplatten für 60 min bei 30°C durchgeführt. Für das Auffinden von Inhibitoren der HSL werden 10 µl der Testsubstanz in Assaypuffer (25 mM Tris/HCl, pH 7.4; 150 mM NaCl) in Gegenwart von 16.6 % DMSO vorgelegt. 180 µl der Substratlösung (20 µg/ml

15 Phosphatidylcholin, 10 µg/ml Phosphatidylinositol, 50 µg/ml NAG in Assaypuffer) werden hinzugegeben. Nach einer Vorinkubation für 15 min bei 30°C werden 20 µl der Enzymlösung in Assaypuffer (1- bis 4-fach verdünnt hinzupipettiert und die Extinktion bei 480 nm in einem Küvettenphotometer (0.5 ml-Küvette) bzw. Mikrotiterplattenlesegerät sofort gemessen. Nach 60 min Inkubation bei 30°C wird

20 die Extinktion erneut gemessen. Die Zunahme der Extinktion bei 480 nm ist ein Maß für die Enzymaktivität. Unter Standardbedingungen führen 20 µg partiell gereinigte HSL zu einer Extinktionsänderung von 0.4 = 4000 arb. units.

#### Direkter NAG Assay:

Alternativ zur Messung der Extinktionsänderung der Substratlösung werden die Produkte der HSL Reaktion durch Phasentrennung/Dünnschichtchromatographie untersucht. Dazu wird der Inkubationsansatz (200 µl Gesamtvolumen, s. indirekter NAG Assay) in 2 ml Eppendorfgefäßen mit 1.3 ml Methanol/Chloroform/Heptan

30 (10:9:7) und anschließend mit 0.4 ml 0.1 M NaOH versetzt. Nach intensivem Mischen (10 sec) wird die Phasentrennung durch Zentrifugation (800xg, 20 min, Raumtemperatur) eingeleitet. Von der wässrigen oberen Phase werden äquivalente

Volumen (z. B. 0.4 ml) abgenommen und die Extinktion photometrisch bei 481 nm bestimmt. Zur Dünnschichtchromatographie wird die wässrige Phase getrocknet (SpeedVac) und dann in 50 µl Tetrahydrofuran aufgenommen. 5-µl Proben werden auf Silicagel Si-60 Platten (Merck) aufgetragen. Die Chromatographie wird mit 78 ml Diethylether/22 ml Petroläther/1 ml Eisessig als Laufmittel durchgeführt. Die Menge an freigesetzter fluoreszierende NBD-Fettsäure wird durch Phosphorimaging (Molecular Dynamics, Storm 840 und ImageQuant Software) bei einer Anregungswellenlänge von 460 nm und Emissionswellenlänge von 540-560 nm bestimmt.

#### Enzympräparation:

##### Präparation der partiell gereinigten HSL:

Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399 – 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht

und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml

Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C

- 5 gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrationpuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen
- 10 Äquilibrationpuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

#### 15 Assay:

Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 µCi [3H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide

(Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N<sub>2</sub> getrocknet und

- 20 dann in 2 ml 0.1 M KPi (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe von 1 ml KPi und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPi) hinzugefügt (Endkonzentration Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl
- 25 HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein
- 30 Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.



## Auswertung:

Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC<sub>50</sub>-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

10 In diesem Test zeigten die Verbindungen der Beispiele 1 bis 22 Inhibitionen im Bereich von IC<sub>50</sub> 0,04-5 µM.

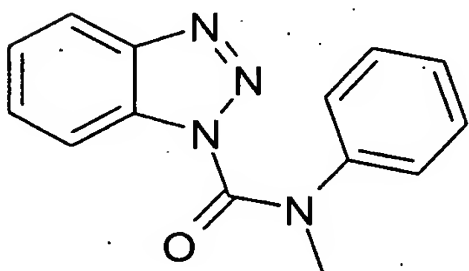
Die nachfolgenden Beispiel beschreiben die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

15

Beispiele:

Beispiele nach Methode A:

Beispiel 1: Benzotriazol-1-carbonsäure methyl-phenyl-amid (6)



20

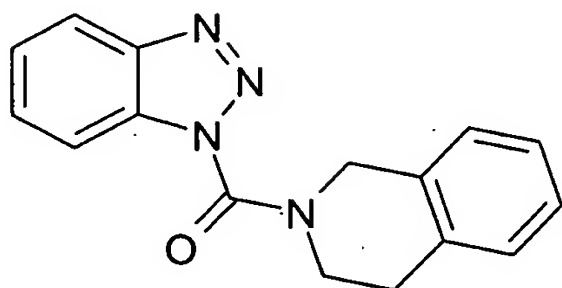
Zu einer Lösung von 240 mg (2 mmol) 1 H-Benzotriazol und Pyridin (5 mL) in Dichlormethan (10 mL) wird N-Methyl-N-Phenylcarbonylchlorid (340 mg, 1 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Ethylacetat (15 mL) versetzt und über Kieselgel filtriert. Das Reaktionsprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt und gefriergetrocknet.

25 Ausbeute: 147 mg (29%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: 252): 253 (M+H)

Beispiel 2: Benzotriazol-1-yl-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methanon (7)

5



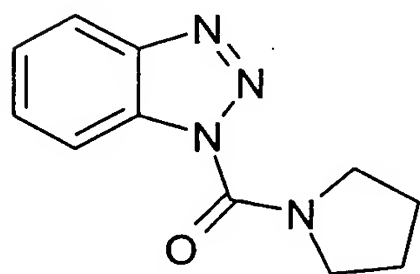
Verbindung 7 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (240 mg, 2 mmol) und 3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-carbonylchlorid (390 mg, 2 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 174 mg (31%).

10 MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 278,31): 279,4 (M+H)

Beispiel 3: Benzotriazol-1-yl-pyrrolidin-1-yl-methanon (8)

15

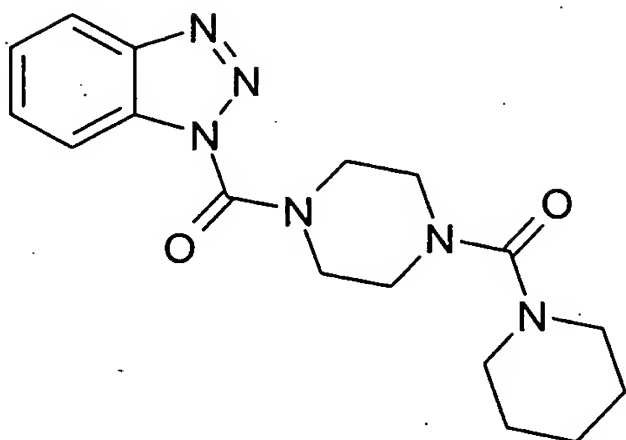


Verbindung 8 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (240 mg, 2 mmol) und Pyrrolidin-N-carbamoylchlorid (268 mg, 2mmol) hergestellt.

20 Ausbeute: 188 mg (43%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: 216,24): 217,2 (M+H)

Beispiel 4: Benzotriazol-1-yl-[4-(piperidin-1-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon (9)



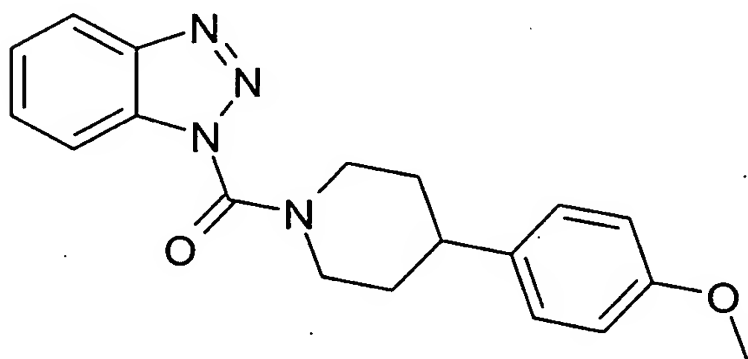
5 Verbindung 9 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und 4-(Piperidin-1-carbonyl)piperazincarbonylchlorid (260 mg, 1 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 122 mg (35%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 342,40): 243 (M+H)

10

Beispiel 5: Benzotriazol-1-yl-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon (10)



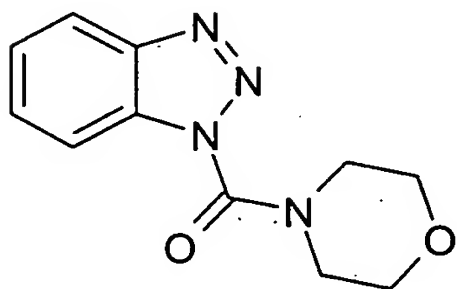
15

Verbindung 10 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (240 mg, 2 mmol) und 1-(1-Chlorvinyl)-4-(4-Methoxyphenyl)piperidin (510 mg, 2 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 164 mg (24%).

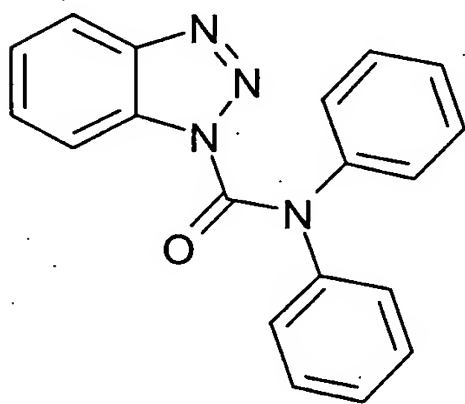
20

## Beispiel 6: Benzotriazol-1-yl-morpholin-4-yl-methanon (11)



- 5 Verbindung 11 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und 4-Morpholincarbonylchlorid (117  $\mu$ L, 1 mmol) hergestellt.  
Ausbeute: 123 mg (53%).

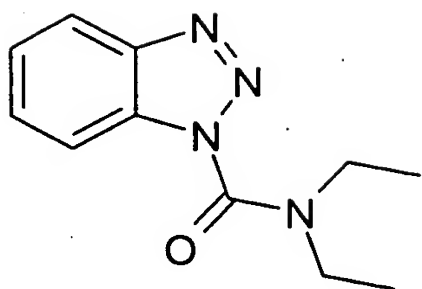
## 10 Beispiel 7: Benzotriazol-1-carbonsäure diphenylamid (12)



Verbindung 12 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und Diphenylcarbonylchlorid (232 mg, 1 mmol) hergestellt.

- 15 Ausbeute: 133 mg (42%).

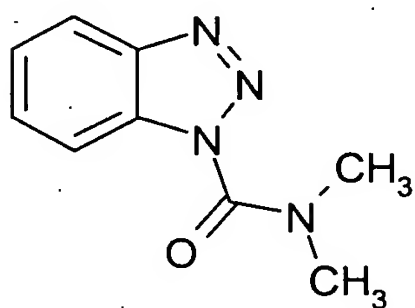
## Beispiel 8: Benzotriazol-1-carbonsäure diethylamid (13)



Verbindung 13 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und Diethylcarbamoylchlorid (136 mg, 1 mmol) hergestellt.  
Ausbeute: 33 mg (15%).

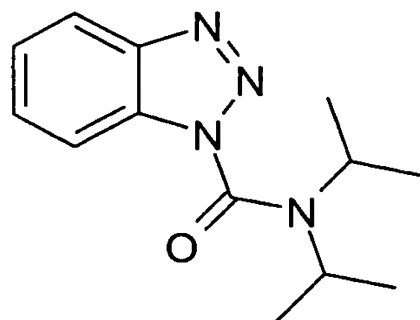
5

Beispiel 9: Benzotriazol-1-carbonsäure dimethylamid (14)



10 Verbindung 14 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und Dimethylcarbamoylchlorid (92  $\mu$ L, 1 mmol) hergestellt.  
Ausbeute: 113 mg (59%).

15 Beispiel 10: Benzotriazol-1-carbonsäure diisopropylamid (15)



Verbindung 15 wurde wie für Verbindung 6 beschrieben aus Benzotriazol (120 mg, 1 mmol) und Diisopropylcarbamoylechlorid (164 mg, 1 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 109 mg (44,9%).

5

Beispiele nach Methode B:

a) Herstellung einer Benzotriazol-1-carbonsäurechlorid-Lösung

Zu einer Phosgenlösung (20% in Toluol; 90 mL; 182 mmol) tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von Benzotriazol (6 g, 50,4 mmol) in THF (100 mL) zu. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung noch 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in THF zu einem Gesamtvolumen von 25 mL aufgenommen.

10

b) Umsetzung der Benzotriazolcarbonsäurechloride zu den entsprechenden

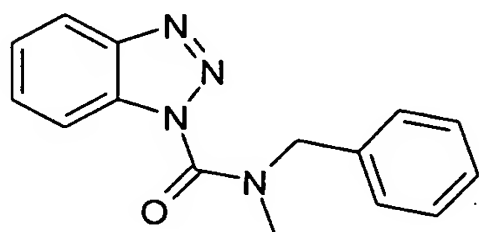
15 Benzotriazol-1-carbonsäureamiden und aniliden

Jeweils 10 Amine bzw. Aniline (2 mmol) werden in THF (1 mL) vorgelegt und mit Pyridin (0,2 mL) versetzt. Die Ansätze werden mit Benzotriazol-1-carbonsäurechlorid-Lösung (1 mL, ~ 2 mmol) inkubiert und 16 h bei RT gerührt. Anschließend werden die Ansätze mit Ethylacetat verdünnt (5mL), über Kieselgel  
20 filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Die Rohprodukte werden durch Flash Chromatographie gereinigt.

Entsprechend obiger Vorschrift wurden die nachfolgenden Beispiele 11 bis 22 hergestellt.

25

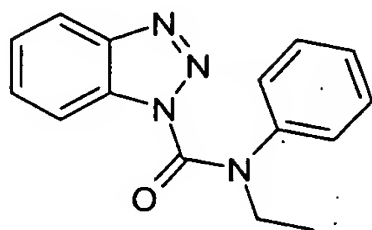
Beispiel 11: Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylmethanamid



Ausbeute: 282 mg (53%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 266,31): 267,4 (M+H)

Beispiel 12: Benzotriazol-1-carbonsäureethylphenylamid

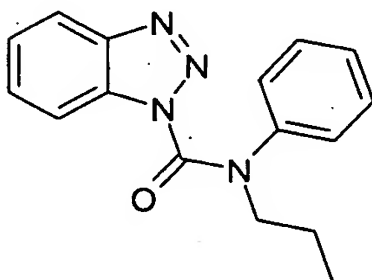


5

Ausbeute: 278 mg (52%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 266,31): 267,5 (M+H)

10 Beispiel 13: Benzotriazol-1-carbonsäurephenylpropylamid

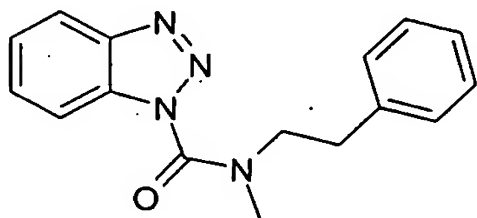


Ausbeute: 337 mg (72%).

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: 280,33): 281,4 (M+H)

15

Beispiel 14: Benzotriazol-1-carbonsäuremethylphenylethylamid

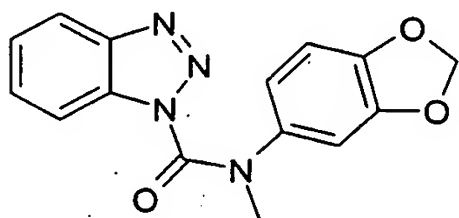


Ausbeute: 329 mg (71%)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: 280,33): 281,4 (M+H)

Beispiel 15: Benzotriazol-1-carbonsäurebenzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl-amid

5

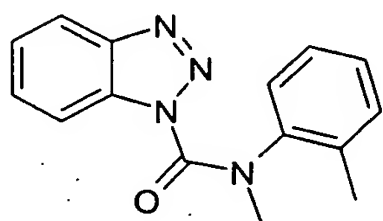


Ausbeute: 357 mg (69 %)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 296,26): 297,3 (M+H)

10

Beispiel 16: Benzotriazol-1-carbonsäure methyl-o-tolyl-methyl-amid

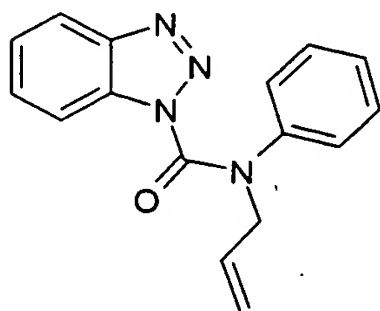


Ausbeute: 278 mg (63 %)

15

MS (TOF MS; kalk. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 266,31): 267,11 (M+H)

Beispiel 17: Benzotriazol-1-carbonsäure allyl-phenyl-amid



20

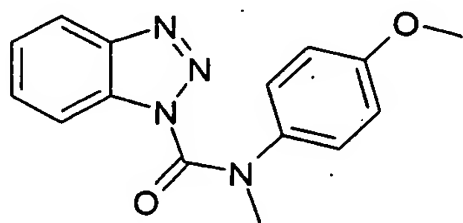


Ausbeute: 335 mg (73 %)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 278,32): 279,3 (M+H)

5

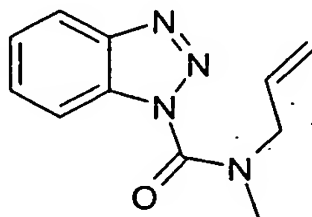
Beispiel 18: Benzotriazol-1-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-methyl-amid



Ausbeute: 445 mg (98%)

10 MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 282,30): 283,3 (M+H)

Beispiel 19: Benzotriazol-1-carbonsäure allyl-methyl-amid

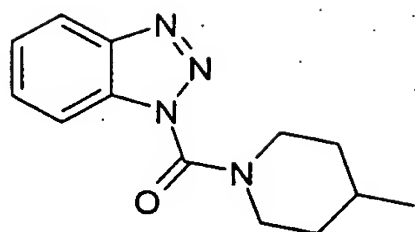


15

Ausbeute: 256 mg (73 %)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: 216,24): 217,3 (M+H)

20 Beispiel 20: Benzotriazol-1-yl-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanon

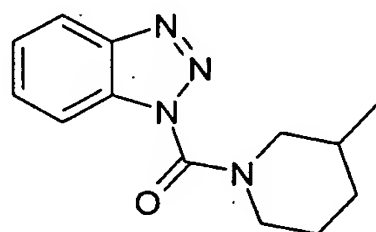


Ausbeute: 205 mg (%)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: 244,30): (M+H)

5

Beispiel 21: Benzotriazol-1-yl-(3-methyl-piperidin-1-yl)-methanon

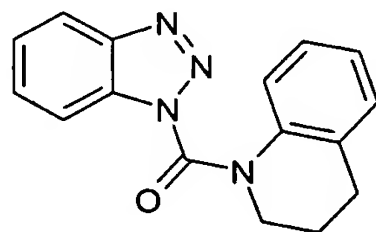


10 Ausbeute: 180 mg

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: 244,30): (M+H)

Beispiel 22: Benzotriazol-1-yl-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanon

15



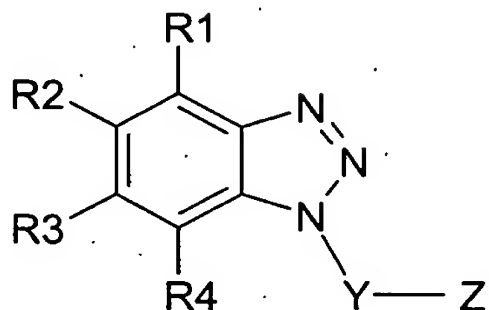
Ausbeute: 335 mg (74 %)

MS (Cl<sup>+</sup>; kalk. für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 278,32): (M+H)

DEAV2002/00

## Patentansprüche:

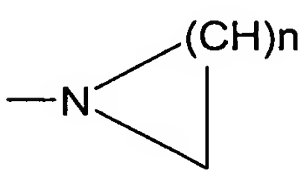
## 1. Benzotriazole der allgemeinen Formel I,



worin bedeuten :

R1, R2, R3, R4      H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy;

Y                      -CO-, -CS- oder -CH<sub>2</sub>-;

Z                      a) -OR<sub>5</sub>,  
                           c) -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  
                           c) , wobei 1 C-Atom auch durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Halophenyl oder Halogen substituiert oder benzannelliert sein kann und der annellierte Ring gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Isopropyl, substituiert sein kann; mit

n                      eine ganze Zahl von 1 bis 5; und

R5, R6 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Benzo[1,3]dioxolyl, wobei Aryl gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl, Halophenyl oder Halogen substituiert sein kann

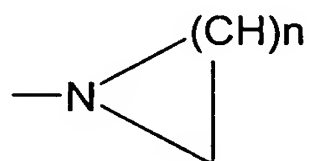
in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomeren sowie ihre Diastereomere und Mischungen davon.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten:

R1,R2,R3,R4 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy;

Y -CO-;

Z b) -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,



c) , wobei 1 C-Atom auch durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring gegebenenfalls 1 – 4fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, Halophenyl oder Halogen substituiert oder benzannelliert sein kann und der annellierte Ring gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Isopropyl, substituiert sein kann; mit

n 3 oder 4; und

R5, R6 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Benzo[1,3]dioxolyl, wobei Aryl gegebenenfalls 1 – 4fach durch

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyphenyl, Halophenyl oder Halogen substituiert sein kann.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten:

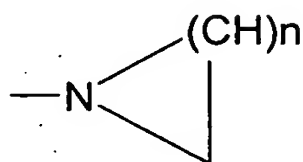
5

R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub> H;

Y -CO-;

Z a) NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

b)



, wobei 1 C-Atom durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring durch Methyl, Methoxyphenyl oder Piperidylcarbonyl substituiert oder der Ring benzannelliert sein kann;

15

n 3 oder 4; und

R<sub>5</sub>,R<sub>6</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkyl, Propenyl, Methylphenyl, Methoxyphenyl oder Benzo[1,3]dioxolyl.

20

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man

25

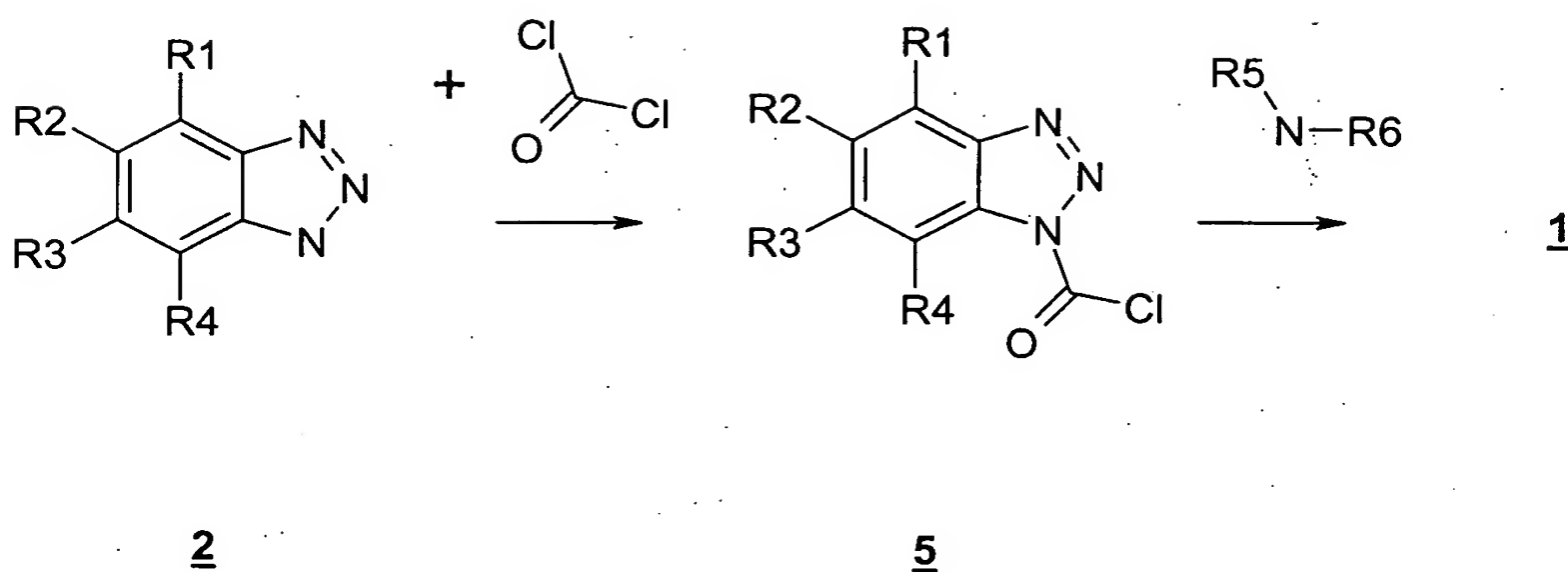
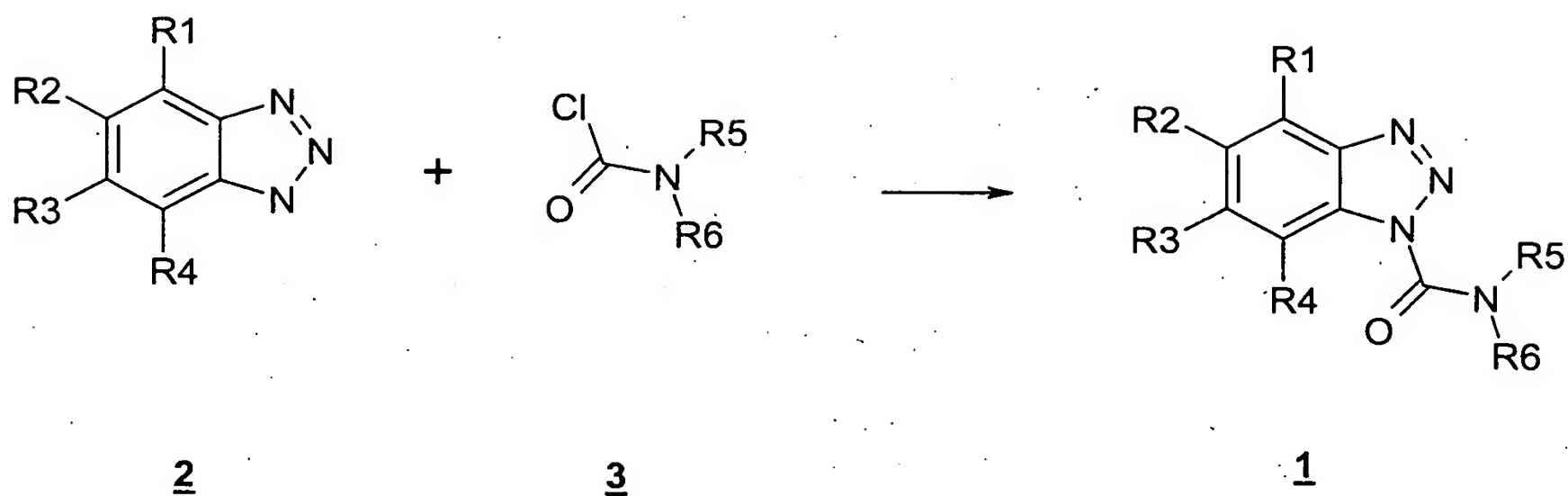
a) Benzotriazol 2 mit Carbamoylchloriden 3 acyliert, oder

b) Benzotriazole 2 zunächst mit Phosgen und dann die erhaltenen

Benzotriazolcarbonsäurechloride 5 mit Aminen oder Anilinen zu den Verbindungen der Formel I umsetzt,

worin die Substituenten obengenannte Bedeutungen haben.

30



5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung in einem Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL.

10 6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung in einem Arzneimittel zur Behandlung des nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus oder des diabetischen Syndroms.

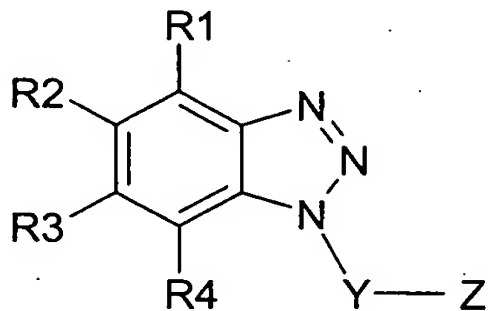
15 7. Arzneimittel zur Behandlung des nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus oder des diabetischen Syndroms enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

## Zusammenfassung:

## Neue bicyclische Inhibitoren der Hormon Sensitiven Lipase

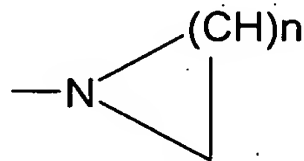
5

Es werden Benzotriazole der allgemeinen Formel I beschrieben,



10

worin R1, R2, R3, R4 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy;



Y -CO-, -CS- oder -CH<sub>2</sub>-; Z -OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

, wobei 1 C-Atom auch durch O oder N ersetzt sein kann, der Ring gegebenenfalls substituiert oder benzannelliert sein kann und der annellierte Ring gegebenenfalls wiederum

15

substituiert sein kann, n eine Zahl von 1 bis 5; und R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Benzo[1,3]dioxolyl, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann,

bedeuten sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen zeigen eine hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase.

20